

М.Г.Колядко, В.Л.Недорезов,
Г.И.Сидоренко
**НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ НИТРАМИЛ И ЕГО
ПРИМЕНЕНИЕ В КАРДИОЛОГИИ**

РНПЦ "Кардиология", Минск

Проведены клинические испытания нового отечественного препарата нитраamil, обладающего комбинированным антиагрегантным и прямым антикоагулянтным действием. Исследования проводились на 300 больных в возрасте $55,6 \pm 0,67$ лет (218 мужчин и 82 женщин), страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (122 больных), ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией (148 больных) и больных с атеросклерозом периферических сосудов нижних конечностей (30 больных). Нитраamil в дозах 4 – 8 мг/кг вызывал выраженное снижение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, уменьшение концентрации фибриногена, увеличение длительности коагулологических показателей (АПТВ, ПВ и ТВ). У больных ИБС применение нитрамила привело к снижению числа приступов стенокардии, увеличению толерантности к физической нагрузке, а у пациентов с атеросклерозом периферических сосудов нижних конечностей – к увеличению расстояния безболевого ходьбы и лодыжечно-плечевого индекса. В применяемых дозах лечение нитрамилом не сопровождалось геморрагическими осложнениями и не вызывало токсических проявлений. Применение нитрамила в дозах 4 – 8 мг/кг у 21% больных вызывало проявление побочных эффектов, связанных с его сосудистым действием. Установлена возможность применения нового отечественного препарата нитраamil в комплексной терапии больных ИБС. Наличие разработанной технологии получения препарата, линии по его промышленному производству на Борисовском заводе медпрепаратов и практически неограниченные ресурсы доступного и дешевого сырья делают производство

нитрамила рентабельным, а низкая его себестоимость делает нитраamil доступным препаратом для пациентов кардиологического профиля.

Как известно, в развитых странах и, в том числе, в Республике Беларусь среди причин смертности и инвалидности населения доминируют сердечно-сосудистые заболевания. Предупреждение и лечение этих болезней становится важной задачей здравоохранения. Особенно это относится к ишемической болезни сердца, лечение которой нередко связано с коррекцией нарушений в системе гемостаза. Имеющийся лекарственный арсенал, как правило, обладают рядом недостатков. Поэтому весьма актуальной задачей стало изыскание отечественных препаратов, которые обладали бы определенным фармакологическим эффектом.

Около 20 лет сотрудниками БелНИИ кардиологии совместно с НИИ физико-химических проблем БГУ ведется поиск новых кардиотропных средств. Среди последних особого внимания заслуживает препарат нитраamil (нитроэфир окисленного крахмала натриевой соли), который был синтезирован в лаборатории физической химии и модификации целлюлозы (зав. – к.х.н. Т.Л.Юркштович).

Экспериментальное изучение нитрамила показало, что он обладает комбинированным действием – антиагрегантным и прямым антикоагулянтным.

Этот эффект был подтвержден *in vivo* и *in vitro*, по данным агрегатограмм, показателей протромбинового времени, ТВ, АПТВ, тромбоэластограммы.

При этом выяснилось, что антикоагулянтный эффект является прямым, то есть наступает сразу после введения раствора нитрамила. Тенденция к гипокоагуляции сохранялась и через 24 часа после однократного внутривенного введения нитрамила.

Было доказано, что нитраamil тормозит в большей степени факторы внутреннего пути свертывания крови, влияя в меньшей степени на активность компонентов внешнего пути свертывания крови. Одним из механизмов, участвующих в реализации фармакологических свойств

нитрамила, является взаимодействие препарата с ионами кальция [7].

В связи с этим при экспериментальном изучении явлений передозировки нитрамила положительный эффект был найден при использовании раствора кальция хлорида. Детальный анализ действия нитрамила на тромбоциты позволил выявить эффекты, характерные как для оксида азота, так и для соединений полисахаридной природы (гепарина и гепариноидов).

В ходе экспериментального изучения препарата было найдено оптимальное соотношение карбоксильных и нитроэфирных групп в формуле нитрамила, что позволило получить наибольший эффект. После этого на нитрамил был оформлен международный патент.

В настоящее время завершились клинические испытания нитрамила, с результатами которых целесообразно познакомить практических врачей.

Исследования проводились на 300 больных, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II – III функциональных классов (122 больных), ИБС, стабильной стенокардией напряжения II – III ФК, и артериальной гипертонией (148 больных) и больных с атеросклерозом периферических сосудов нижних конечностей (30 пациентов).

Методом случайной выборки были сформированы две группы: больным основной группы назначали нитрамил (4 – 8 мг/кг, внутривенно, капельно), больным контрольной группы – пентоксифиллин (100 мг, внутривенно, капельно). Обе группы больных ИБС получали базисную терапию β -блокаторами. Курс лечения больных, в соответствии с протоколом клинических испытаний, продолжался 5 дней.

В исследование не включались больные с инфарктом миокарда, геморрагическими диатезами, заболеваниями печени, патологическими состояниями со склонностью к кровотечениям, геморрагическими инсультами в анамнезе.

Для определения эффективности лечения изучали динамику клинической картины, функциональные нагрузочные пробы, гемодинамику, а также коагулологиче-

ские тесты, агрегацию и адгезию тромбоцитов, морфологическое и биохимическое исследование крови.

Каковы же результаты проведения клинических испытаний?

В результате лечения у пациентов достоверно уменьшалось количество болевых приступов (с $1,83 \pm 0,18$ до $0,29 \pm 0,06$ приступа в сутки), значительно улучшалось самочувствие. Нагрузочное тестирование по показателям велоэргометрии показало достоверное увеличение пороговой и достигнутой мощности нагрузки (на $6,90 \pm 3,013$ и $6,03 \pm 2,951$ Вт, соответственно), длительности выполнения нагрузки (на $0,95 \pm 0,335$ мин), а также величины выполненной работы (на $455,7 \pm 194,84$ кгм). Увеличение толерантности к физической нагрузке происходило без существенных изменений максимальных значений частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления на высоте нагрузки при достоверном снижении величины диастолического артериального давления при максимальной нагрузке (на $5,14 \pm 1,916$ мм рт. ст.). При этом не отмечалось изменения величины двойного произведения при более выраженном снижении индекса нагрузки, что дает основание предполагать экономизацию энергетического обеспечения нагрузки.

В отличие от группы больных, получавших нитрамил, в контрольной группе пациентов, получавших пентоксифиллин, практически не наблюдались изменения толерантности к нагрузке, за исключением достоверного увеличения длительности выполненной нагрузки (на $1,07 \pm 0,425$ мин) и, как следствие, увеличения значения выполненной работы (на $659,7 \pm 293,06$ кгм).

Важная информация получена при лабораторных исследованиях. Так, при курсовом применении нитрамила в 1,5 раза уменьшился индекс адгезивности тромбоцитов. Также зарегистрировано достоверное увеличение длительности коагулологических показателей (АПТВ, ПВ и ТВ) и уменьшение концентрации фибриногена в плазме крови. Умеренные значения этих сдвигов не вызывают опасений возникновения геморрагических осложнений. При

исследовании агрегационной способности тромбоцитов выявлена тенденция к снижению как степени, так и скорости спонтанной агрегации.

Исследования морфологических и биохимических показателей крови позволяет исключить вероятность токсических проявлений применявшейся дозы нитрамила. Некоторое увеличение активности аминотрансфераз и концентрации мочевины в сыворотке крови находились в пределах нормы и возвращались к исходным величинам по окончании курса лечения. Отмечена незначительная преходящая тромбоцитопения.

При лечении больных с атеросклерозом периферических сосудов конечностей курсовое применение препарата в исследуемых дозах составляло 10 дней. Клинический благоприятный эффект курса лечения нитрамилом в дозах 4 – 8 мг/кг проявлялся в достоверном увеличении расстояния безболевой ходьбы (с $74,0 \pm 16,6$ до $130,0 \pm 25,5$ м), а также в достоверном увеличении лодыжечно-плечевого индекса.

Таким образом, арсенал средств, влияющих на гемостаз, обогатился новым отечественным препаратом, который, будучи безопасным в применении, обеспечивает комбинированный эффект – антиагрегантный и прямой антикоагулянтный.

В то время, как обычно применяемые импортные препараты этого действия производятся с использованием в качестве сырья органов и тканей животных, нитрамил синтезируется из дешевого и доступного в Республике Беларусь растительного сырья.

Наконец, очень важно отметить, что для промышленного производства нитрамила разработана оригинальная технология и создана автоматическая линия на Борисовском заводе медпрепаратов.

Все это позволяет наладить выпуск эффективного и недорогого отечественного средства для лечения многочисленных сердечно-сосудистых больных, что также удовлетворяет требованиям создания конкурентоспособной продукции.

На международной конференции по новым лекарственным средствам (Минск, 2001) оригинальный препарат нитрамил получил высокую оценку. Мы надеемся,

что в ближайшее время начнется его путь в широкую медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурин А.В. Антиаритмические и противоишемические эффекты лекарственных средств сердечно-сосудистого действия в условиях прерывистой ишемии миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / НИИ экспериментальной медицины РАМН. – Санкт-Петербург, 1998. – 40 с.
2. Колядко М.Г. Изучение антиагрегантных, антикоагулянтных и антиаритмических свойств нитроэфира окисленного крахмала (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.25 / Минский гос. мед. ин-т.–Минск, 1993.–22 с.
3. Колядко М.Г. Антиаритмическая активность модифицированных окисленных полисахаридов // Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония (методы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики): Тез. докл. VI годичной научной конф. БелНИИ кардиологии. – Минск, 1990. – С. 145.
4. Колядко М.Г., Недорезов В.Л. Особенности специфического действия нитрамила // Лекарственные препараты на основе модифицированных полисахаридов: Тез. докл. международного симпозиума, Минск, 1998. – Минск, 1998. – С. 97 – 99.
5. Международная заявка № WO 95/03058, МКИ А61К 31/715. Производные окисленного крахмала в качестве антиагрегантного, антикоагулянтного и антиаритмического средства / Г.И.Сидоренко, Ф.Н.Капуцкий, Т.Л.Юркштович и др. – № РСТ/ВУ93/00003; Заявл. 21.07.93; Оpubл. 02.02.95 // Изобретения стран мира.–1995.– Вып. 7, № 12.– С. 5.
6. Недорезов В.Л. Фармакологические свойства и механизм действия нового антиагреганта нитрамила // Актуальные вопросы кардиологии: Сб. научн. тр. / БелНИИ кардиологии; Под ред. Н.А.

Манака. – Минск: Полибиг, 1997. – Вып. 1. – С. 170 – 175.

7. Недорезов В.Л. Изучение комплексно-образующих свойств нитрамила – нового отечественного препарата с комбинированным антиагрегантным и антикоагулянтным действием // Неотложная кардиология: Материалы пленума Бел. научн. о-ва кардиологов, Солигорск, 4-5 ноября 1999 г. / Под ред. Г.И. Сидоренко. – Минск, 1999. – С. 61 – 62.
8. Недорезов В.Л. Изучение комплексно-образования нитрамила с липопroteидами низкой плотности // Молекулярно-клеточные основы функционирования биосистем: Тез. докл. IV съезда Бел. общественного объединения фотобиологов и биофизиков, Минск, 28-30 июня 2000 г. – Минск: БГУ, 2000. – 274.
9. Пат. 2074195 C1 RU МПК 6 C 08 В 31/18. Нитроэфир окисленного крахмала натриевой соли, обладающий антиагрегантным действием / Г.И.Сидоренко, Ф.Н.Капуцкий, Т.Л.Юркштович, С.И.Заяц, М.Г.Колядко, А.Б.Самаль, А.В.Гурин. - № 5008995/05; Заявл. 17.10.1991; Опубл. 27.01.1997 // Официальный бюллетень. – 1997. - № 6. – С. 92.
10. Пат. 851 C1 BY; МПК C08B 31/18. Нитроэфир окисленного крахмала натриевой соли, обладающий антиагрегантным действием / Г.И.Сидоренко, Ф.Н.Капуцкий, Т.Л.Юркштович, М.Г.Колядко, С.И.Заяц, А.Б.Самаль, А.В.Гурин.- № 273–5008995; SU 5008995; Заявл. 17.10.1991; Опубл. 15.08.1995 // Официальный бюллетень. – 1995. - № 3, Ч. 1. – С. 130.
11. Sidorenko G.I., Gourine A.V., Yurkshtovich T.L. e.a. Nitroesters of polysaccharides as NO-releasing agents // Pharmacol. Res.: J. of the Italian Society of Pharmacol. – 1995. – P. 64.
12. Sidorenko G., Kaputskiy F., Kolyadko M. e.a. Antiplatelets and anticoagulants on the basis of the polysaccharides // Cardiovasc. Drugs and Therapy. – 1993. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. 460.

SUMMARY

Kolyadko M.G., Nedorezov V.L., Sidorenko G.I.

THE NEW LOCALLY PRODUCED DRUG NITRAMYL AND ITS USING IN CARDIOLOGY

Clinical trials of new locally produced drug Nitramyl possessing combined antiagregant and direct antocoagulant action were carried out. 300 pts in the age range from 55,6 \pm 0,67 years (218 males and 82 females) suffering from IHD: stable angina of efforts of II-III functional classes (122 pts), IHD with concomitant arterial hypertension (148 pts) and from peripheral vascular atherosclerosis of lower extremities (30 pts) were investigated. Nitramyl at doses 4-8 mg/kg induced expressed decrease of adhesive and aggregating capability of platelets, decreased concentration of fibrinogen, increased duration of coagulation indices (APTT, PT and TT). In pts with IHD, the use of Nitramyl leads to decreased number of anginal attacks, increased tolerance to physical exercise and in pts with peripheral vascular atherosclerosis of lower extremities to increased distance covered on foot without pain and as well as to increased malleolus and brachial index. Treatment with Nitramyl is not accompanied by hemorrhagic complications and does not cause toxic manifestations. The use of Nitramyl at doses 4-8 mg/kg induced manifestation of side effects relating to its vascular action in 21% pts. The possibility of using new locally produced drug Nitramyl in complex treatment of IHD pts is established. The availability of both developed technology for obtaining the drug and line on its industrial production at Borisov plant for medical drugs and virtually unlimited resources for easy-to-access and cheap raw materials turn the production of Nitramyl into cost effective one and its low cost pricing is appropriate for rendering the drug accessible for cardiological profile pts.